

HPV εμβολιασμός εναντίον του καρκίνου τραχήλου μήτρας με το Cervarix

**6η Σύνοδος της Ελληνικής Εταιρίας Έρευνας και
αντιμετώπισης του ιού των θηλωμάτων (HPV)**

21-23 Φεβρουαρίου 2014, Θεσσαλονίκη

Δ. Χαϊδόπουλος
Λέκτορας Γυναικολογικής Ογκολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

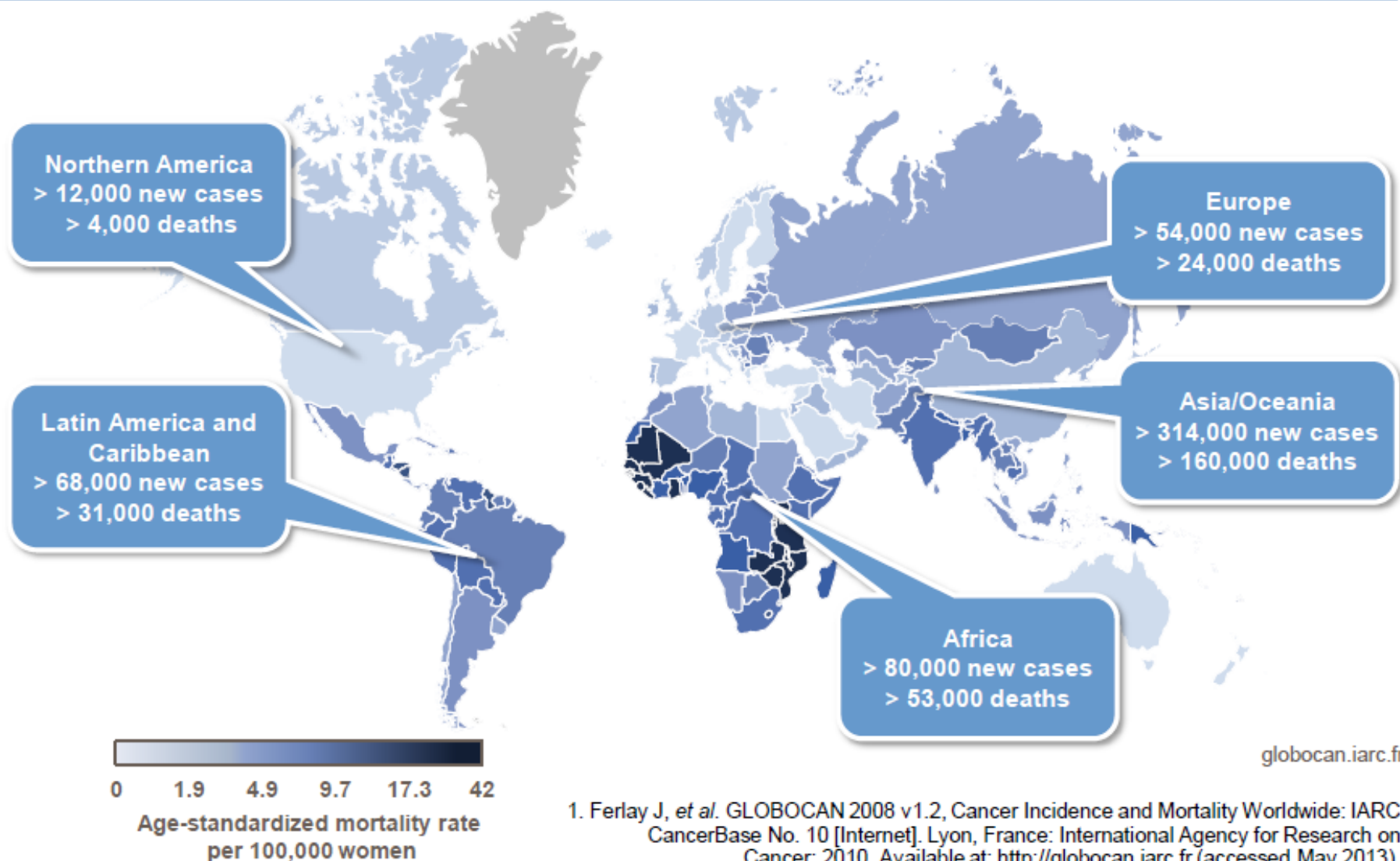
Η παρούσα ομιλία πραγματοποιείται με την υποστήριξη της GlaxoSmithKline (GSK)

Η συντριπτική πλειοψηφία των καινούριων περιστατικών καρκίνου που αποδίδονται στον HPV είναι Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας (2008)

Γεωγραφική Περιοχή / Όργανο	Σύνολο περιστατικών καρκίνου που αποδίδονται σε HPV (100%)	Τράχηλος της Μήτρας *	Πρωκτός *	Πέος*	Κόλπος / Αιδοίο*	Στοματοφάρυγας (+ γλώσσας & αμυγδαλών)*
Παγκοσμίως	610000	530000 (87%)	24000 (4%)	11000 (2%)	21000 (3%)	22000 (4%)
Αναπτυσσόμενες χώρες	490000	450000 (92%)	12000 (2%)	7600(2%)	9800 (2%)	6400 (1%)
Ανεπτυγμένες χώρες	120000	77000 (64%)	12000 (10%)	3200 (3%)	11000 (9%)	15000 (13%)
Αφρική	89000	84200 (95%)	2400 (3%)	430 (0,5%)	1560 (2%)	500 (0,5%)
Ασία	339000	304000 (90%)	8230 (2%)	5920 (2%)	6560 (2%)	6080 (2%)
Αμερική	101000	80000 (79%)	6200 (6%)	2070 (2%)	4900 (5%)	6980 (7%)
Ευρώπη	80000	55000 (69%)	6800 (9%)	2400 (3%)	7400 (9%)	8100 (10%)

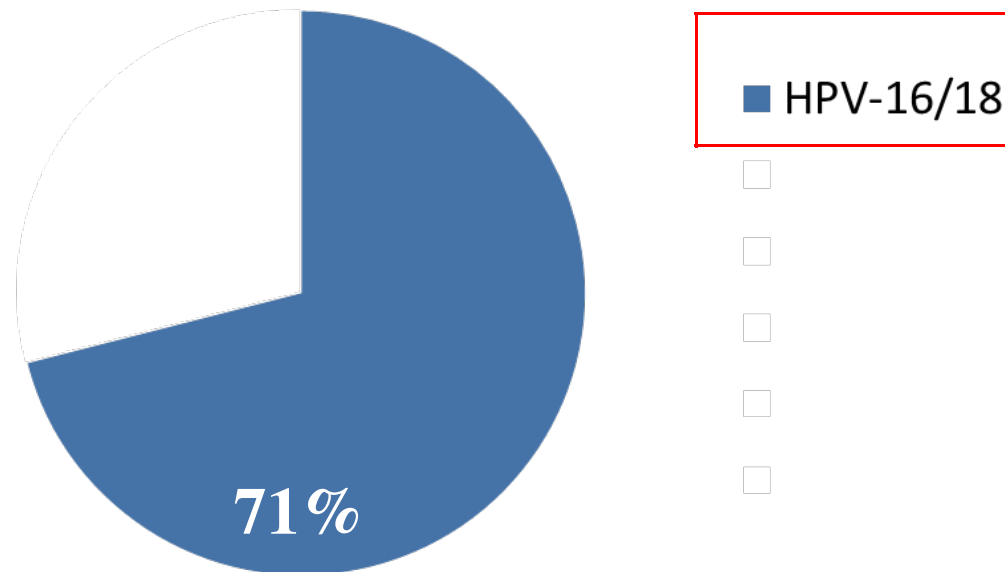
* Τα % είναι το μέρος των περιστατικών από το σύνολο εκείνων που οφείλονται στον HPV, αν το σύνολο των περιστατικών καρκίνου του HPV θεωρηθεί 100%

Ετήσια επίπτωση & Θνησιμότητα του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας



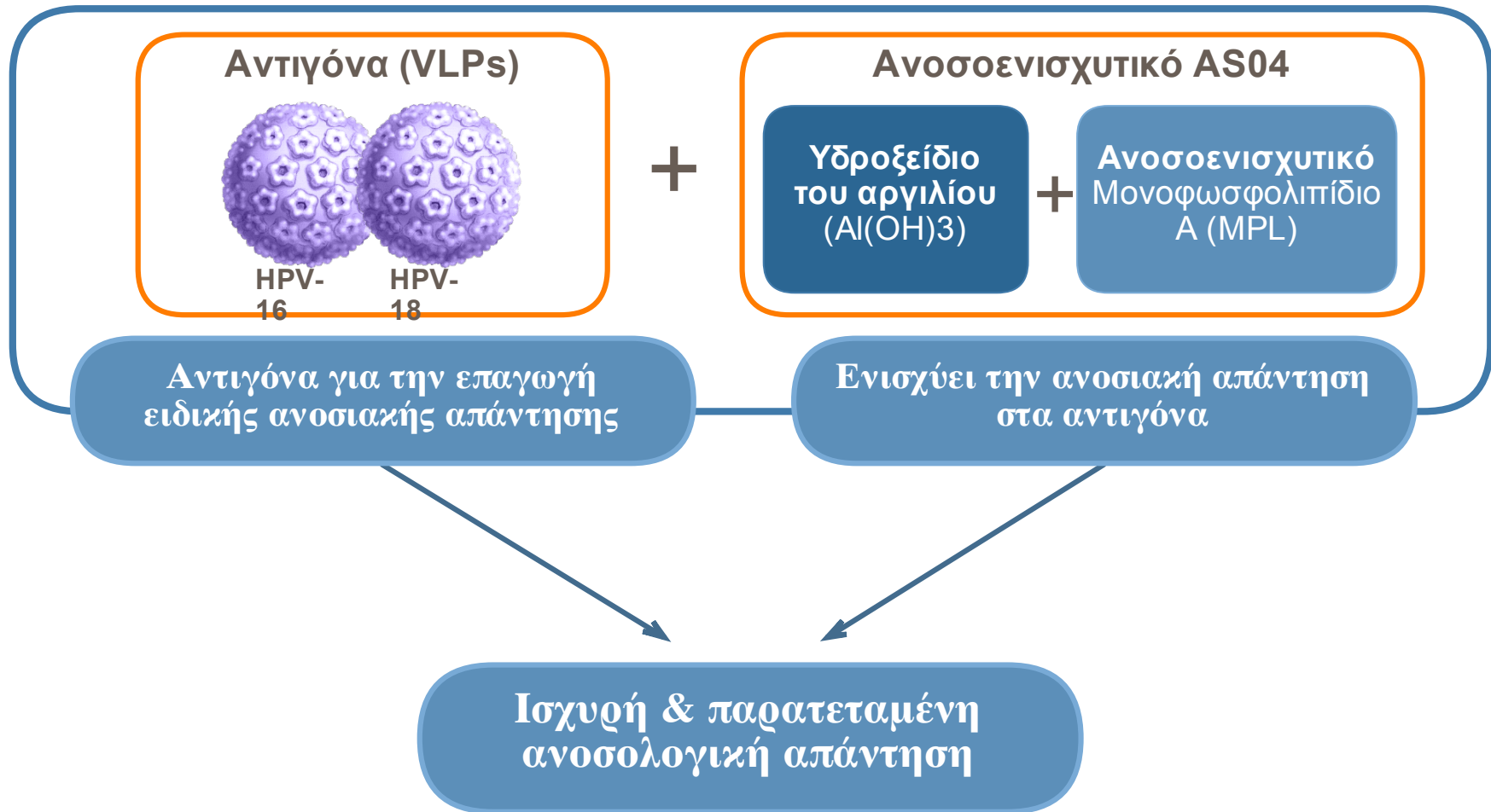
HPV-16/18 είναι οι πιο συχνοί τύποι που δημιουργούν καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας

>70% των περιστατικών του ΚΤΜ αποδίδονται στον HPV-16/18...



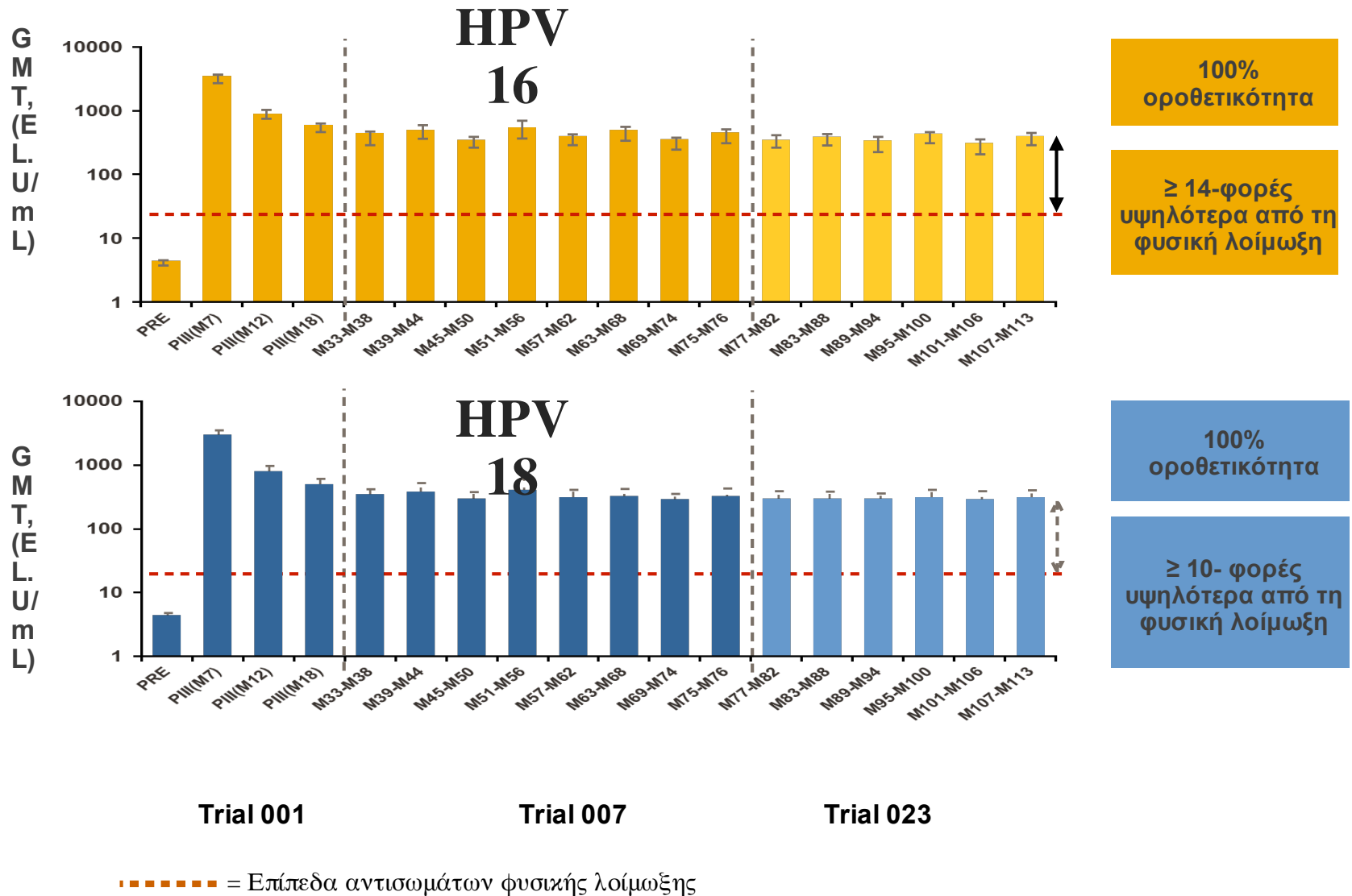
Cervarix: ένα εμβόλιο σχεδιασμένο για να επάγει ισχυρή & παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση

Cervarix

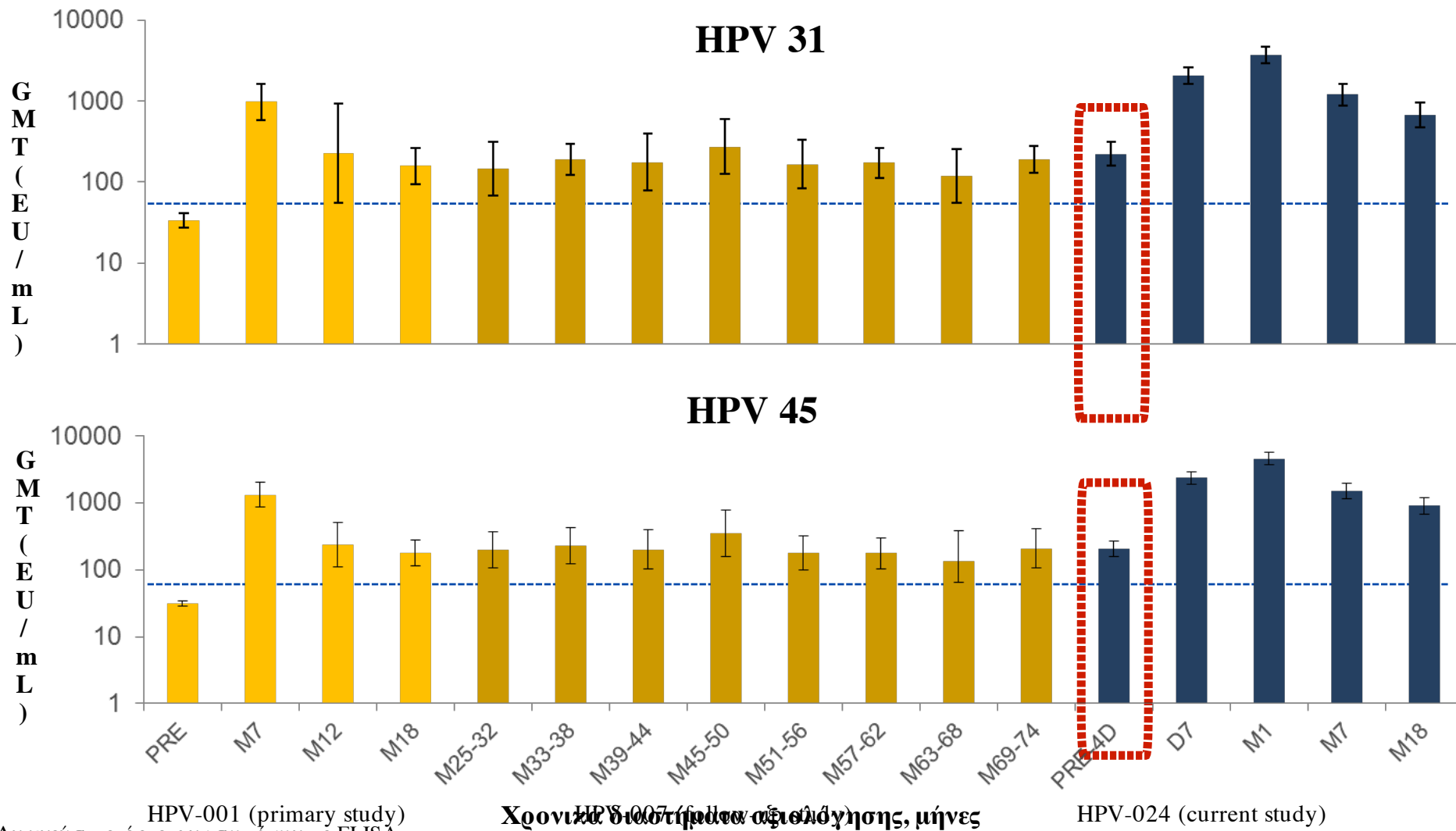


Cervarix
Δεδομένα Ανοσογονικότητας

Υψηλά και διατηρούμενα επίπεδα αντισωμάτων έναντι HPV 16/18 έως 9,4 έτη



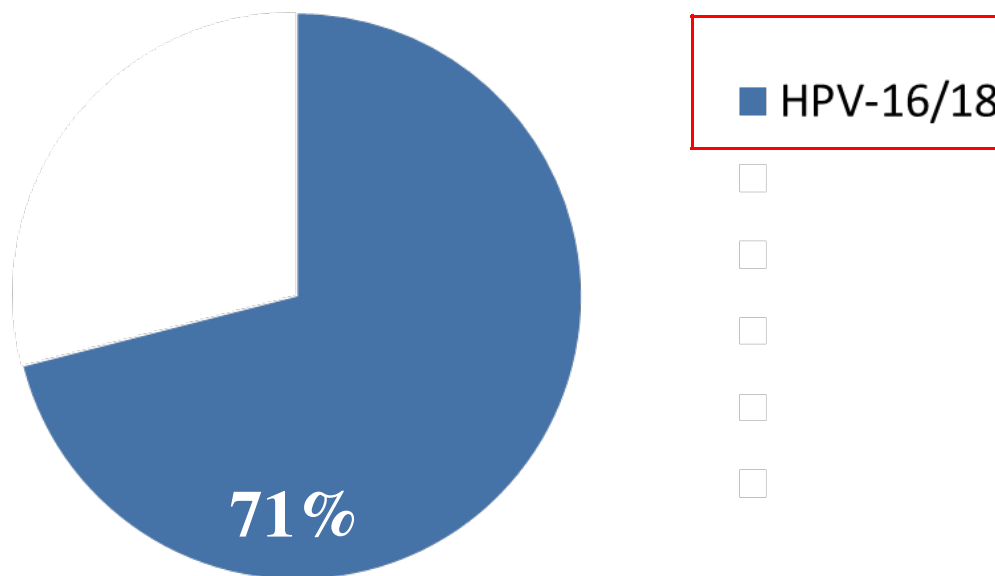
Διατηρούμενη ανοσογονικότητα έναντι HPV-45 & -31 για 6,8 έτη μετά τον εμβολιασμό (ELISA)



Cervarix
Δεδομένα Αποτελεσματικότητας

HPV-16/18 είναι οι πιο συχνοί τύποι που δημιουργούν καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας

>70% των περιστατικών του ΚΤΜ αποδίδονται στον HPV-16/18...



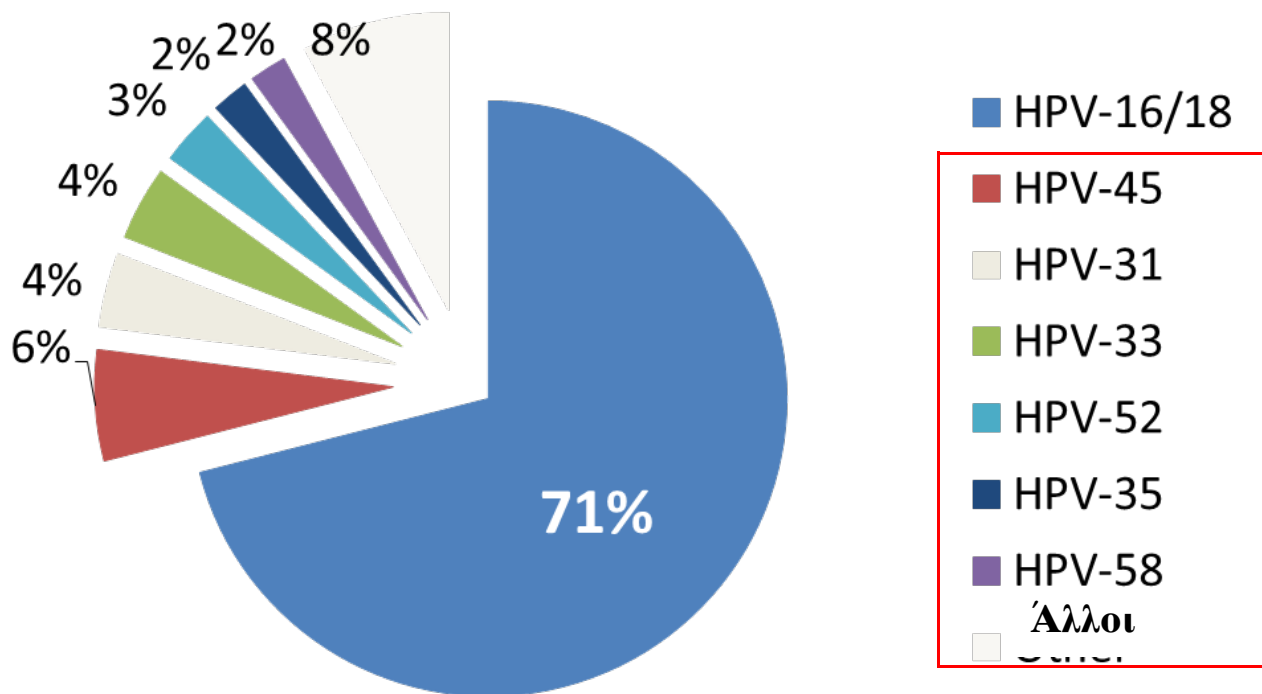
...αλλά ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δημιουργείται από HPV τύπους από εκείνους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο

Αποτελεσματικότητα του Cervarix έναντι CIN2+ & CIN3+ που σχετίζονται με τους HPV τύπους 16/18

Πληθυσμός TVC-
naïve

Τελικό Σημείο	Ομάδα	N	n	Αποτελεσματικότητα εμβολίου, % (95% CI)
CIN2+	Εμβολίου	5,466	1	99.0 (94.2–100.0)
	Ελέγχου	5,452	97	
CIN3+	Εμβολίου	5,466	0	100.0 (85.5–100.0)
	Ελέγχου	5,452	27	

HPV-16/18 είναι οι πιο συχνοί τύποι που δημιουργούν καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας



Η αναμενόμενη προστασία είναι ~70% από ένα εμβόλιο που θα είναι 100% αποτελεσματικό έναντι του HPV-16 και HPV-18

Συνολική αποτελεσματικότητα του Cervarix έναντι CIN3+ ανεξάρτητα από τον HPV τύπο

Πληθυσμός TVC-
naïve

Τελικό Σημείο	Ομάδα	N	n	Αποτελεσματικότητα εμβολίου, % (95% CI)
CIN3+	Εμβολίου	5,466	3	93.2 (78.9–98.7)
	Ελέγχου	5,452	44	

Η συνολική αποτελεσματικότητα ανεξάρτητα από τον HPV τύπο βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη της αναμενόμενης

1. Lehtinen M, et al. Lancet Oncol 2012; 13:89–99;

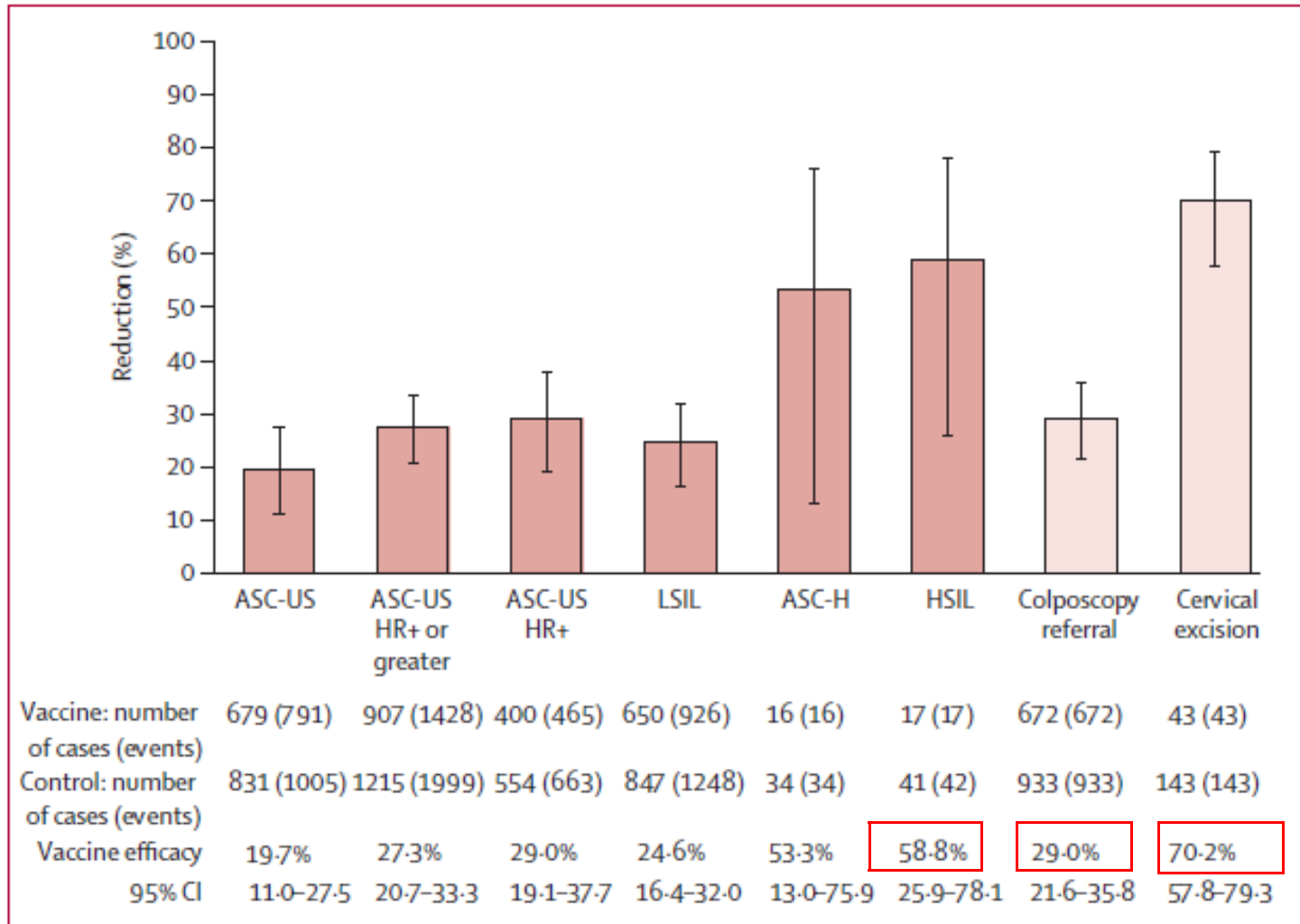
2. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed September 2012).

Διασταυρούμενη αποτελεσματικότητα έναντι CIN2+ που οφείλεται στους HPV τύπους 45, 31 & 33

Πληθυσμός TVC-naïve

HPV τύπος	Αποτελεσματικότητα εμβολίου, %	(95% CI)
HPV-45	100	41.7; 100
HPV-31	89.4	65.5; 97.9
HPV-33	82.3	53.4; 94.7

Μείωση των παθολογικών κυτταρολογικών ευρημάτων, των παραπομπών για κολποσκόπηση και θεραπευτικών επεμβάσεων στη μελέτη PATRICIA (TVC naive)



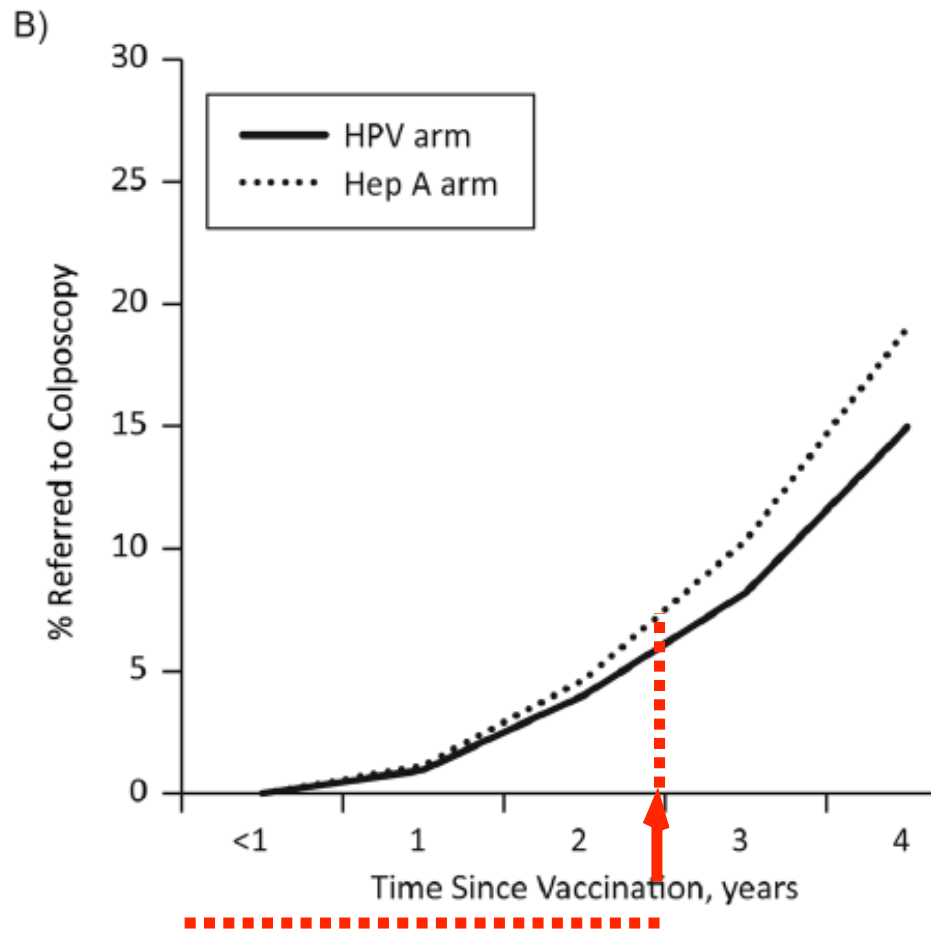
Results of Rodriguez

49.2% 21.3% 45.6%

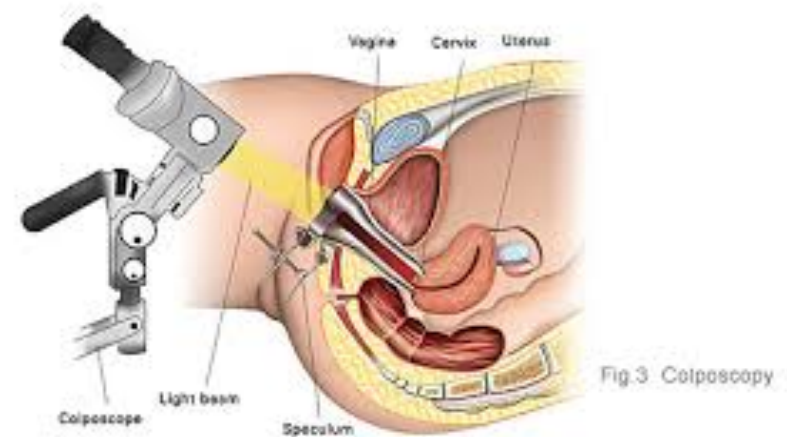
Μείωση του ποσοστού των προκαρκινικών αλλοιώσεων 4 έτη μετά τον εμβολιασμό με Cervarix

Επίπτωση στον Τομέα υπηρεσιών Υγείας	Σχετική μείωση % (95% CI)
	Πληθυσμός Naïve (n=2,284)
Κυτταρολογικά ευρήματα Υψηλού βαθμού (HSIL)	49.2% (20.30,68.14)
Κυτταρολογικά ευρήματα Χαμηλού βαθμού (ASC-US/LSIL)	18.1% (1.09,32.18)
Παραπομπές για κολποσκόπηση	21.3% (3.91,35.68)
Επεμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις	45.6% (-9.34,73.90)

Μείωση της συνολικής συχνότητας κολποσκοπήσεων (Naïve population)

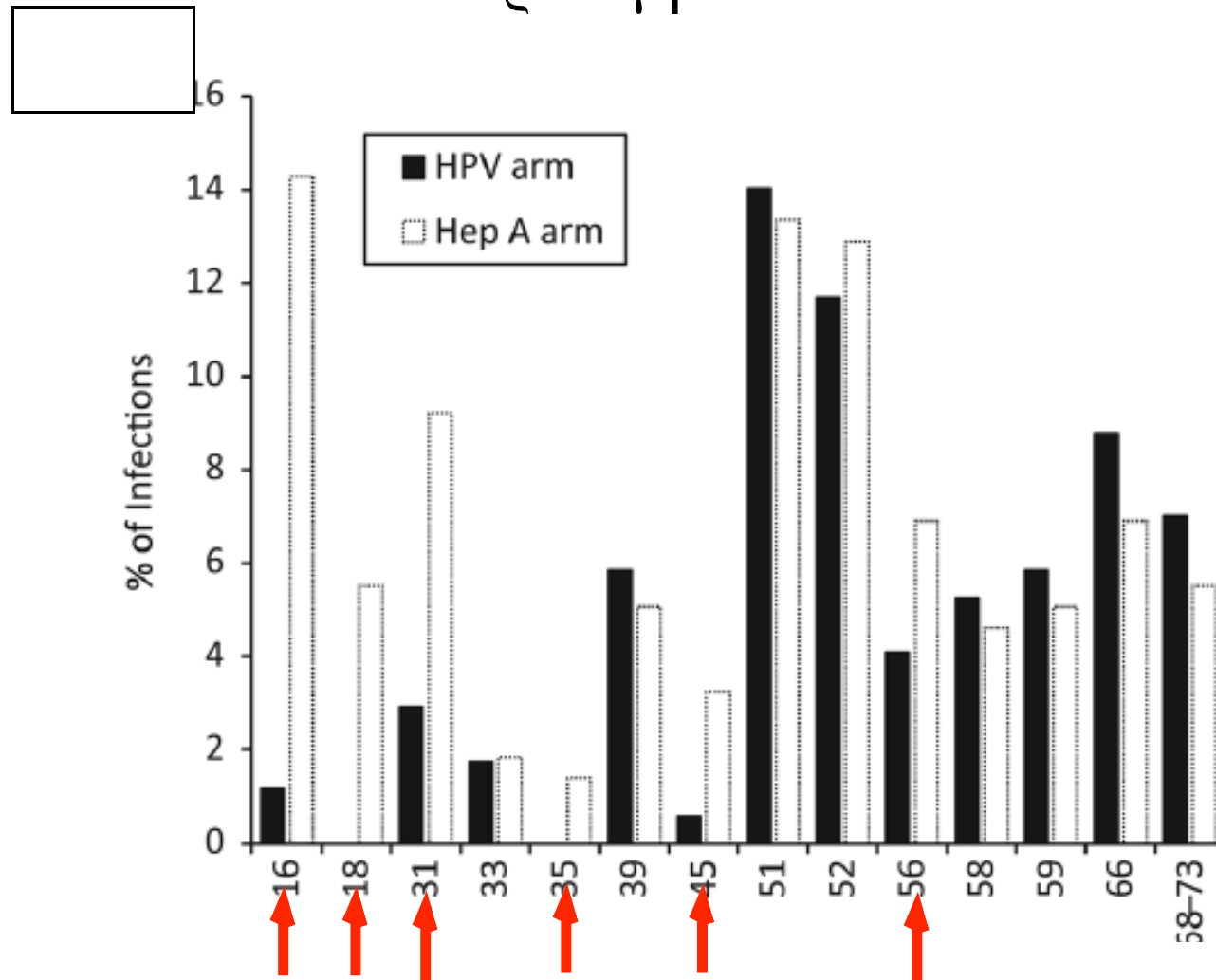


Η μείωση των παραπομπών για κολποσκόπηση είναι στατιστικά σημαντική 2 έτη μετά τον εμβολιασμό με Cervarix



Naïve population

Μείωση της συχνότητας των HPV τύπων υψηλού κινδύνου **HPV 31 & 35 & 45 & 56** που δεν περιλαμβάνονται στο Cervarix



Διασταυρούμενη προστασία έναντι HPV 16 & 18 καθώς και HPV 31 & 35 & 45 & 56

Naïve population

Cervarix: Αποτελεσματικότητα

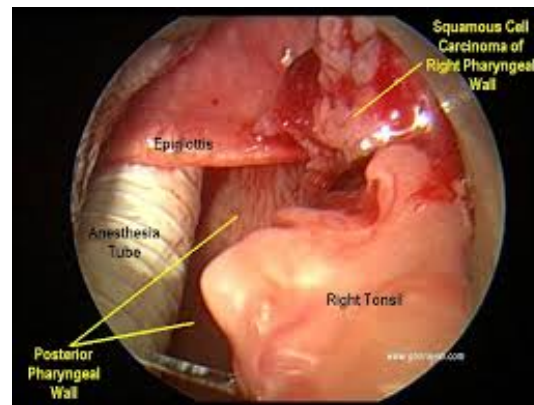
- **Συνολική αποτελεσματικότητα 93% έναντι CIN3+ ανεξάρτητα από τον HPV τύπο**
- Πρώτα δεδομένα επίπτωσης στον τομέα υπηρεσιών Υγείας μετά από 4 έτη εμβολιασμού με Cervarix
- **Σημαντική Μείωση των κυτταρολογικών ευρημάτων, των παραπομπών για κολποσκόπηση και των επεμβατικών θεραπευτικών διαδικασιών 4 έτη μετά τον εμβολιασμό με Cervarix όμοια με των εγκριτικών μελετών 1**
- **Διασταυρούμενη προστασία έναντι των HPV τύπων υψηλού κινδύνου HPV 31 & 35 & 45 & 56 όμοια με της Σκωτίας, μετά από 3 έτη εφαρμογής εμβολιαστικού προγράμματος με Cervarix2**

1η μελέτη που παρέχει άμεσα αποτελέσματα της επίδρασης εμβολιασμού με Cervarix στον τομέα υπηρεσιών Υγείας, 4 έτη μετά τον εμβολιασμό

Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου

1 στα 4 περιστατικά καρκίνου του στοματοφάρυγγα αποδίδεται σε λοίμωξη από τον HPV (κυρίως στον HPV16)^{1,2}

	Παγκόσμια ετήσια επίπτωση	Αποδιδόμενα στον HPV (%)		
		Σύνολο (%)	Άντρες	Γυναίκες
Περιστατικά καρκίνου Στοματος/Φάρυγγα	85 000	22 000 (25,6%)	17 000	4 400



Cervarix: Αποτελεσματικότητα έναντι HPV16/18 λοίμωξης στο στόμα

Όργανο	Ομάδα	N Γυναίκες (Full analysis cohort)	Περιστατικά HPV16/18 λοιμώξεων	Cervarix αποτελεσματικότητα (95% CI)
Στόμα	HPV	2910	1	93.3% (62.5-99.7)
	Ελέγχου	2924	15	

Γυναίκες ηλικίας 18-25 ετών που περιλαμβάνονται στην συνολική ομάδα ανάλυσης
Η Αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε ~4 έτη μετά τον εμβολιασμό σε άτομα με διαθέσιμα δείγματα

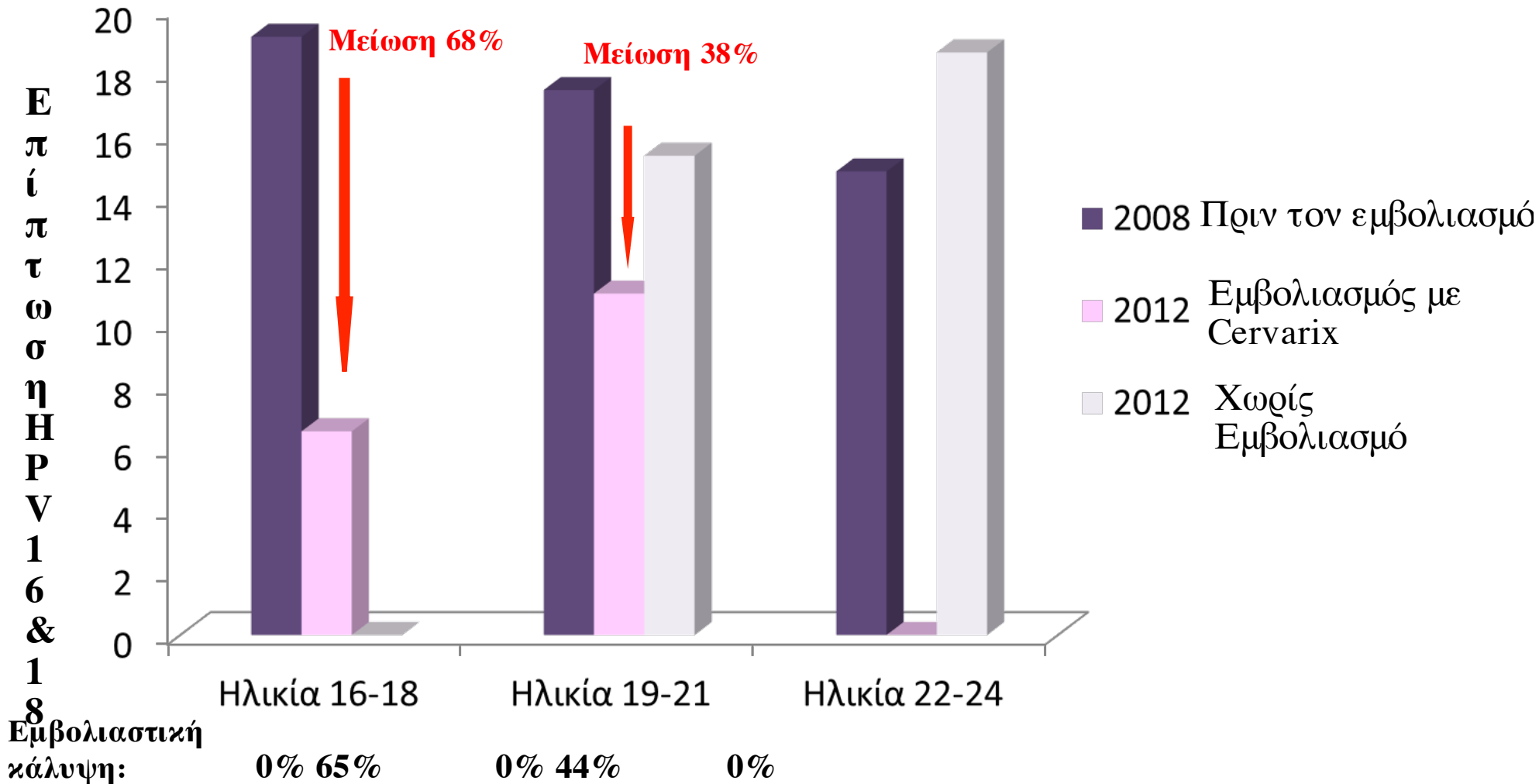
**Το Cervarix παρέχει ισχυρή προστασία στις γυναίκες από τις
λοιμώξεις του στόματος από HPV16/18**

Cervarix

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε
πραγματικές συνθήκες

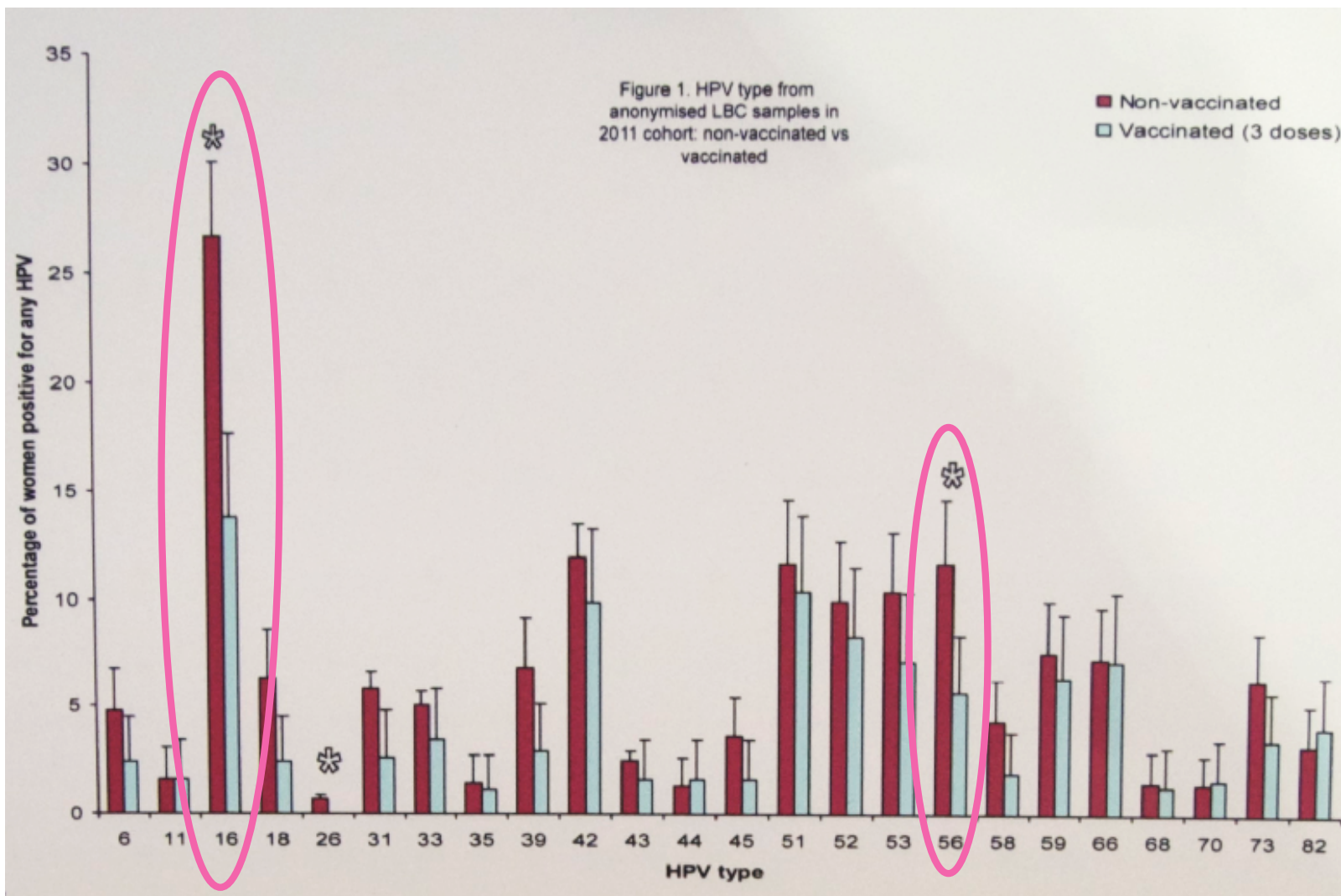
Μείωση της επίπτωσης HPV-16/18 στην Αγγλία μετά τον εμβολιασμό με Cervarix

Επίπτωση HPV 16 & 18 πριν και μετά τον εμβολιασμό
N= 4178



Μείωση των Υψηλού κινδύνου HPV τύπων στη Σκωτία μετά τον εμβολιασμό με Cervarix

N~1,000



0

Στατιστικά σημαντική διαφορά

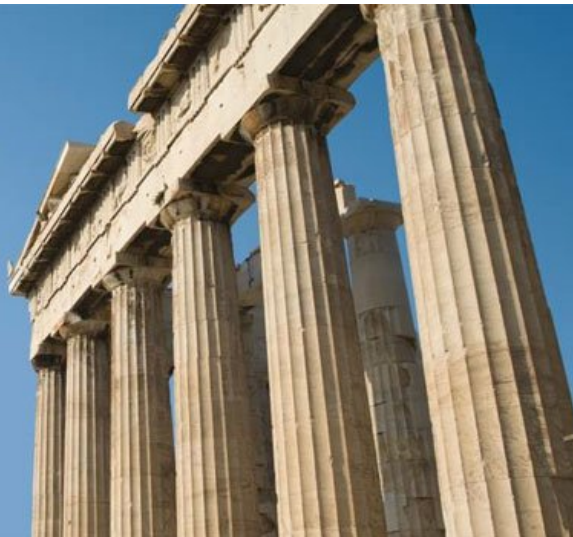
Εμβολιασμός με Cervarix στο Ηνωμένο Βασίλειο: Συμπεράσματα

Η εφαρμογή εμβολιαστικού προγράμματος με Cervarix στο Ηνωμένο Βασίλειο είχε ως αποτέλεσμα:

• Μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης με HPV16/18 στην ηλικιακή ομάδα με μεγάλη εμβολιαστική κάλυψη,

• Και μείωση της επίπτωσης HPV τύπων υψηλού κινδύνου, επιπλέον των HPV 16&18 (διασταυρούμενη προστασία)

“SEND THEM BACK:
THE PARTHENON
MARBLES SHOULD
BE RETURNED TO
ATHENS”



Εμβολιασμός με Cervarix στο Ηνωμένο Βασίλειο & Γεννητικά κονδυλώματα

- Μετά την εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού HPV με Cervarix στην Αγγλία: Απροσδόκητη, μερική προστασία του Cervarix έναντι γεννητικών κονδυλωμάτων

Αποτελεσματικότητα έναντι 6-μηνιας εμμένουσας λοίμωξης - Post hoc ανάλυση Patricia

TVC naïve πληθυσμός	Cervarix (N= 5259) Cases	Control (N=5249) Cases	Vaccine Efficacy (%)	95% Confidence Interval
HPV 6/11	74	112	34.5%	11.3-51.8
HPV 6	61	93	34.9%	9.1-53.7
HPV 11	14	20	30.3%	NS
HPV 53	137	185	26.7%	8.1-41.7
HPV 74	31	61	49.5%	21.0-68.3

Mean follow-up= 43.7 Months

TVC naïve: population that approximates young girls before sexual debut

Cervarix
Προφίλ Ασφάλειας

Συνολικά το Cervarix έδειξε σχετικά με το προφίλ ασφάλειας

- Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:
 - Πόνος στο σημείο της ένεσης
 - Κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγία
 - Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν ήπια και μικρής διάρκειας
- Οι μετά-αναλύσεις επιβεβαίωσαν πως δεν υπάρχει αύξηση **αυτοάνοσων νοσημάτων**
- Ο εμβολιασμός δεν επηρέασε την έκβαση περιπτώσεων **εγκυμοσύνης**
- Στην παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του εμβολίου δεν προέκυψαν ζητήματα ασφάλειας



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

GACVS Safety update on HPV Vaccines Geneva, 13 June 2013

Drug Safety
Update

MHRA

Latest advice for medicines users

The monthly newsletter from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
and its independent advisor the Commission on Human Medicines

Volume 6, Issue 4, November 2012

FIGO Statement on HPV Vaccination Safety, August 2nd, 2013

Ανάλυση δεδομένων ασφάλειας από τον ΠΟΥ, MHRA & FIGO μετά τη χορήγηση 175 εκατομμυρίων δόσεων εμβολίων HPV παγκοσμίως κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

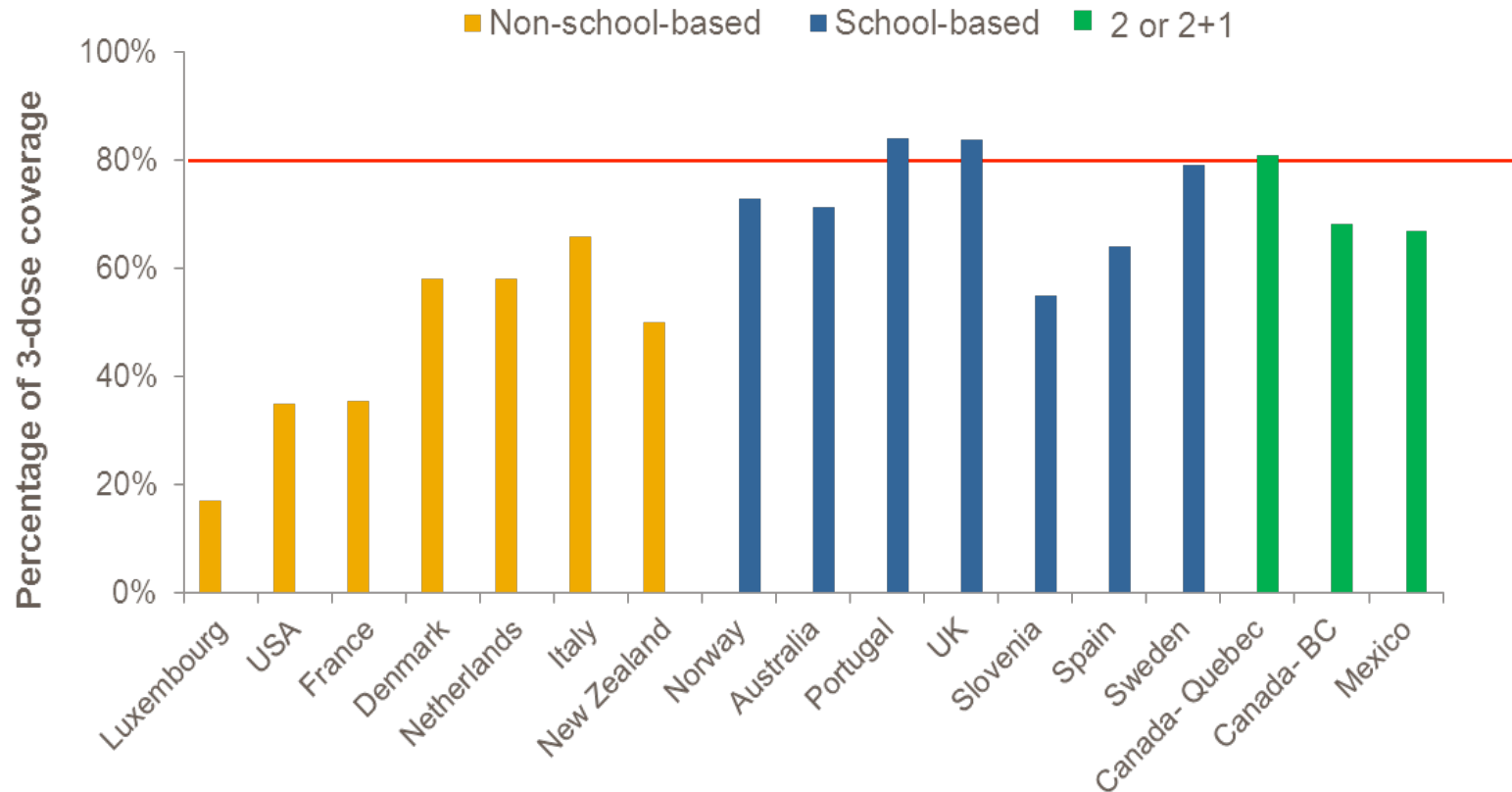
- Δεν έχουν αναγνωρισθεί σημαντικά ρίσκα ως προς την ασφάλεια των εμβολίων
- Το προφίλ ασφάλειας των 2 διαθέσιμων εμβολίων είναι καθησυχαστικό

Ως αποτέλεσμα, όλες οι αρχές συνεχίζουν να υποστηρίζουν τη χορήγηση των HPV εμβολίων

Cervarix
Εμβολιαστικό σχήμα 2 Δόσεων

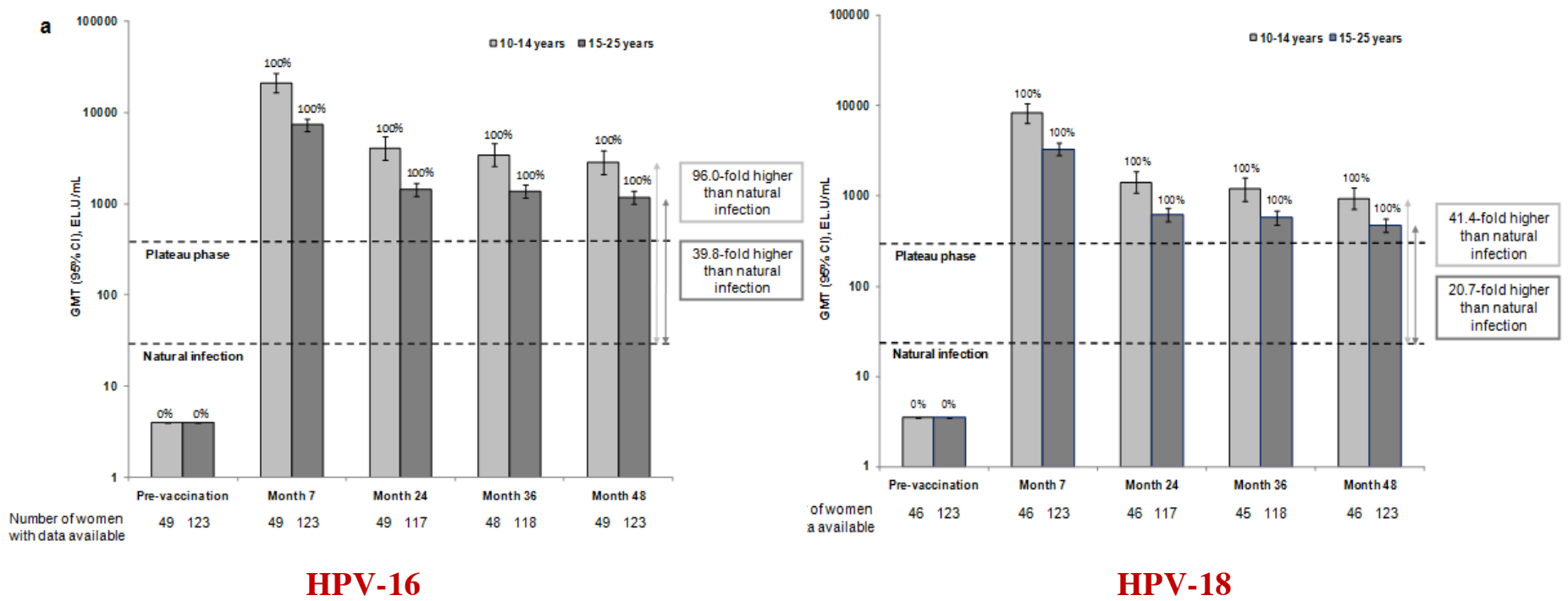
Χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη έναντι HPV σε χώρες που εφάρμοσαν σχήμα 3 δόσεων

! "#\$%' () *+ , - . \$/ . %1 . HPV \$μ2&#%3, %1 . " 4&54+μμ6, - . , " #(. , - . 37&#%1 . " 4&54+μμ6, - . , 8\$. \$" %9576. \$%9' (#6 " &3&3, 6 06#9' (:

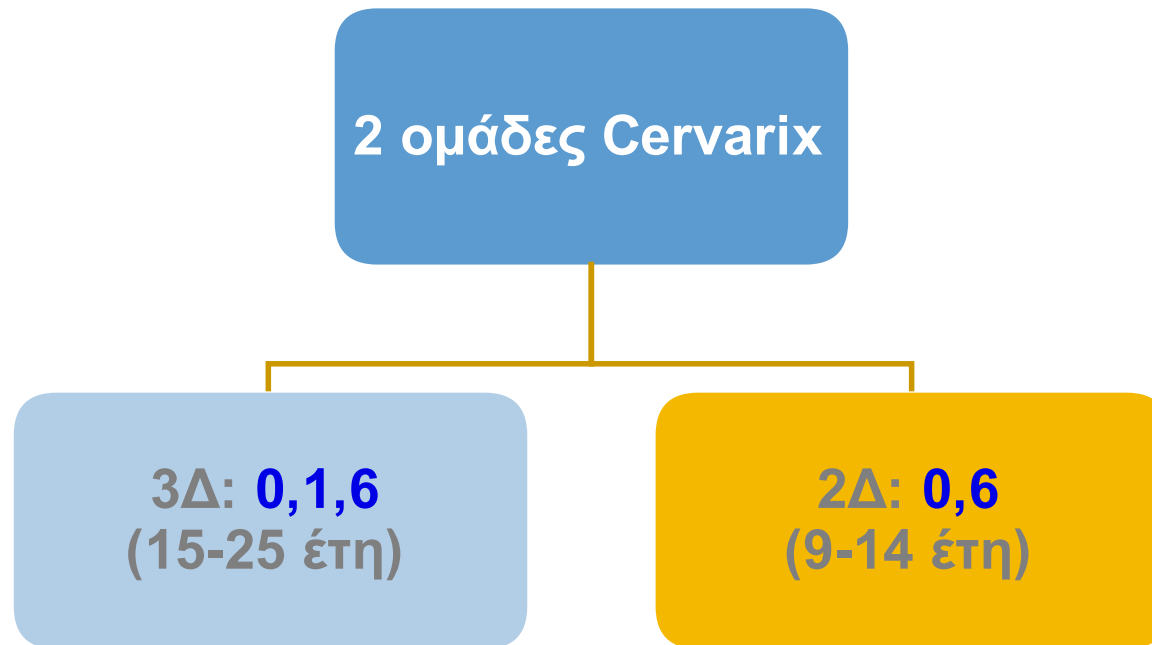


Σε σχήμα 3-δόσεων το Cervarix είναι 2 φορές πιο ανοσογονικό σε έφηβες σε σύγκριση με νεαρές ενήλικες

- § Η ανοσογονικότητα σε έφηβες 10-14 ετών είναι διπλάσια απ' ότι στις γυναίκες ηλικίας 15-25 ετών
- § Η καλύτερη ανοσογονικότητα διατηρείται για έως και 4 χρόνια



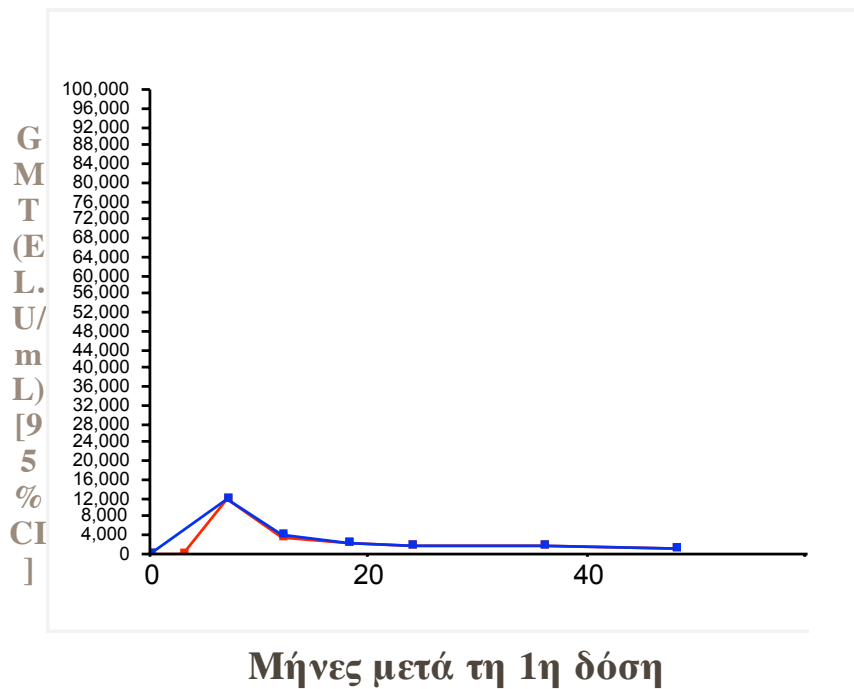
Εγκριτική μελέτη σχήματος 2-δόσεων Cervarix σε κορίτσια 9-14 ετών



Συγκρίσιμη ανοσογονικότητα έναντι HPV-16/18 μεταξύ σχήματος 2Δ & 3Δ (ELISA, M48)

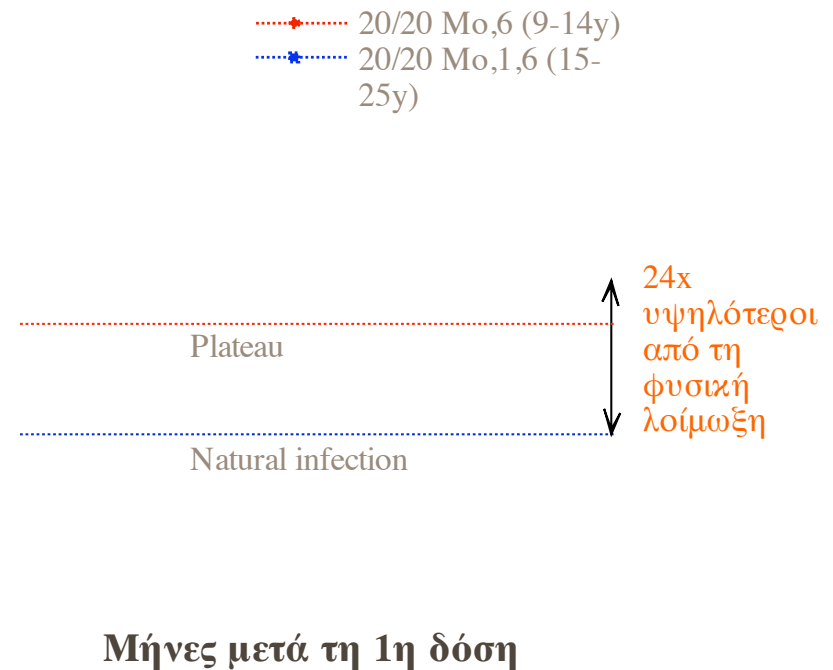
Οι GMTs έναντι HPV-16/18 ήταν όμοιοι για το σχήμα των 2-δόσεων M0,6 (9–14 έτη) και 3-δόσεων M 0,1,6 (15–25 έτη) έως και το M48

HPV 16



υψηλότεροι
στη
κνή
ροξη

HPV 18



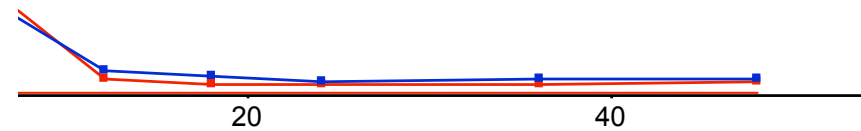
Συγκρίσιμη ανοσογονικότητα έναντι HPV-31/45 μεταξύ σχήματος 2Δ & 3Δ (ELISA, M48)

Οι GMTs έναντι HPV-31/ ήταν όμοιοι για το σχήμα των 2-δόσεων M 0,6 (9–14 έτη) και 3-

3

HPV 31

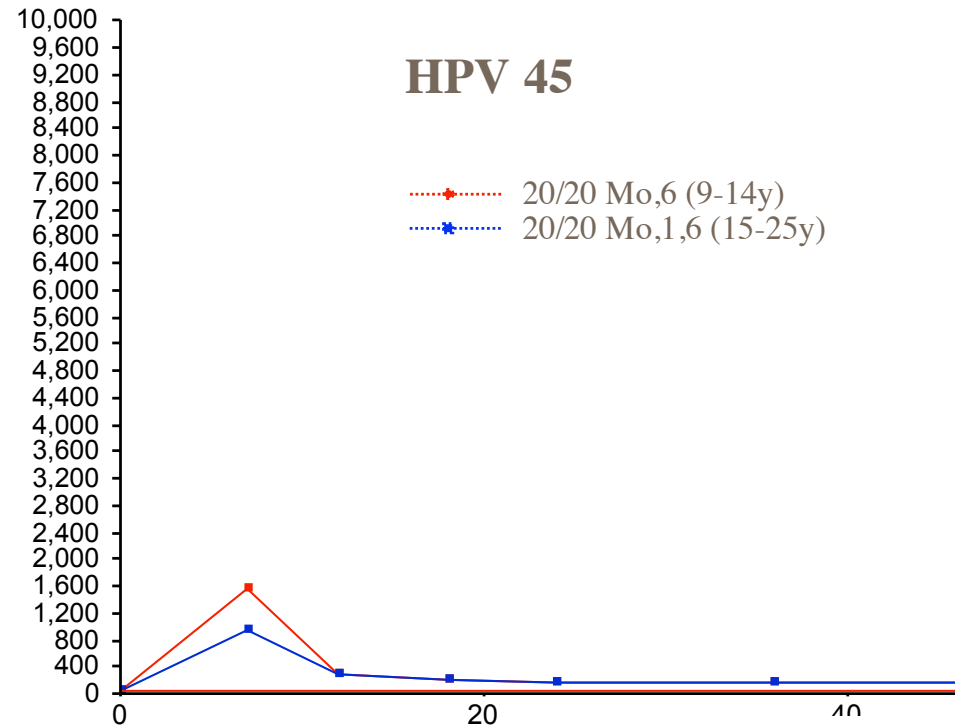
- 20/20 Mo,6 (9-14y)
- 20/20 Mo,1,6 (15-25y)



Μήνες μετά τη 1η δόση

HPV 45

- 20/20 Mo,6 (9-14y)
- 20/20 Mo,1,6 (15-25y)



Μήνες μετά τη 1η δόση

Όριο Ανίχνευσης

Κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης σχήματος 2-δόσεων Cervarix στην ηλικία 9-14 ετών

Κλινική μελέτη Patricia: Αποτελεσματικότητα Cervarix με <3 δόσεις

Ομάδα γυναικών που έλαβε μόνο 2 δόσεις στα πλαίσια της μελέτης Patricia

	Cervarix		Control group		Αποτελεσματικότητα εμβολίου	
	N	n	N	n	%	P-value
Γυναίκες που έλαβαν <u>3</u> δόσεις						
6M εμμένουσα λοίμωξη HPV-16/18	5427	35	5399	521	93.7	<0.0001
Γυναίκες που έλαβαν <u>2</u> δόσεις						
6M εμμένουσα λοίμωξη HPV-16/18	117	0	118	7	100	0.0143

Κλινική μελέτη Costa Rica: Αποτελεσματικότητα Cervarix με < 3 δόσεις

Αποτελεσματικότητα έναντι 1-έτους εμμένουσας HPV 16- ή 18- λοίμωξης σε γυναίκες ηλικίας 18–25 (διάμεση παρακολούθηση 4.2 έτη)

Αριθμός δόσεων που χορηγήθηκαν	Ομάδα	Αριθμός ατόμων	Αριθμός περιστατικών	Αποτελεσματικότητα εμβολίου, % (95% CI)
3	Ελέγχου	3010	133	80.9 (71.1–87.7)
	Cervarix®	2957	25	
2	Ελέγχου	380	17	84.1 (50.2–96.3)
	Cervarix®	422	3	

Cervarix - Ένδειξη

Το Cervarix ενδείκνεται για χρήση από την ηλικία των 9 ετών για την πρόληψη των προκαρκινικών γεννητικών (τραχηλικών, αιδοϊκών και κολπικών) βλαβών και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζεται αιτιολογικά με συγκεκριμένους ογκογόνους τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV),

Ηλικία	Χρονοδιάγραμμα ανοσοποίησης
9 έως και 14 ετών	Δυο δόσεις στους 0, 6 μήνες
15 ετών και άνω	Τρεις δόσεις στους 0, 1, 6 μήνες

Cervarix - Ολοκληρωμένη προστασία έναντι του ΚΤΜ



Επιλογή αξίας για την προστασία από ΚΤΜ

